UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118. route de Narbonne - 31 TOULOUSE

ANNEE 1971 No 41

LES CORTICOTROPHINES DE SYNTHÈSE EN PNEUMOLOGIE

(d'après 19 observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en FEVRIER 1971

par

CLAUDE JAVAUX NÉE FABRE

Membres du Jury...
- MM. A. DELAUDE — *Président*
- P. MONTASTRUC — *Assesseurs*
- Y. LE TALLEC — *Assesseurs*
- R. BOLINELLI — *Assesseurs*
- J. ALBAREDE — *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE BORDÈRES
13, Barrière de Lombez, 13

1971

LES CORTICOTROPHINES DE SYNTHÈSE EN PNEUMOLOGIE

(d'après 19 observations)

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118. route de Narbonne - 31 TOULOUSE

ANNEE 1971 No 41

LES CORTICOTROPHINES DE SYNTHÈSE EN PNEUMOLOGIE

(d'après 19 observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en FEVRIER 1971

par

CLAUDE JAVAUX NÉE FABRE

Membres du Jury...
- MM. A. DELAUDE — *Président*
- P. MONTASTRUC, Y. LE TALLEC, R. BOLINELLI — *Assesseurs*
- J. ALBAREDE — *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE BORDÈRES
13, Barrière de Lombez, 13

1971

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

PRÉSIDENT de l'UNIVERSITÉ : M. LARENG

1er Vice-Président : M. MATHIS

Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : M. MONNIER Toulouse-Purpan

Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : M. ENJALBERT Toulouse Rangueil

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS. LAGROT, DULUCQ.

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM. DARDENNE
Clinique médicale Sud	**GADRAT**
Clinique chirurgicale	FIGAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	POULHES
Clinique chirurgicale et du cancer	**GRIMOUD**
Clinique chirurgicale infantile et ortophédie	**PASQUIE**
Clinique chirurg. orthopédique et traumatologique	**RIEUNAU**
Clinique de chirurgie cardio-vasculairee	**ENJALBERT**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	**BAZEX**
Clinique des maladies des voies urinaires	**LHEZ**
Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD M
Clinique médicale infantile et puériculture	**SOREL**
Clinique médicale de la première enfance	**BARDIER**
Clinique de neuro-chirurgie	**LAZORTHES**
Clinique neurologique et psychiatrique	**GERAUD**
Clinique obstétricale	**PONTONNIER**
Clinique odonto-stomatologique	**CADENAT**
Clinique ophtalmologique	N...
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	**CALVET**
Clinique de pneumo-phtisiologie	**DELAUDE**
Clinique rhumatologique	**RUFFIE René**
Accouchement et obstétricie sociale	**JAHIER**
Anatomie	BASTIDE
Anatomie appliquée	**POULHES**
Anatomie pathologique	**FABRE Jacq.**
Anesthésie et réanimation	LARENG
Bactériologie et virologie	**Mme ENJALBERT**
Biophysique médicale A	**MM. AUVERGNAT**
Biophysique médicale B	**BRU**
Chimie biologique	**VALDIGUIE P.**
Electro-radiologie	**MARQUES**
Embryologie générale	**BROUSSY Jean**
Hématologie	**RUFFIE Jacq.**
Histologie	**BIMES**
Hydrologie thérapeutique et climatologie	N...
Hygiène et médecine sociale	**MONNIER**
Immunologie	**DUCOS**
Médecine légale et médecine du travail	**PLANQUES**
Pathologie chirurgicale	**DAMBRIN**
Pathologie générale et médécine expérimentale	**SENDRAIL**
Pathologie médicale	**RIBAUT**
Physiologie	**LAPORTE Yves**
Physiologie appliquée et pharmacologie	**BAISSET**
Sémiologie et clinique médicale	**LAPORTE Jacq.**
Thérapeutique	DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	**BOUISSOU**
Biochimie médicale	**DOUSTE-BL.**
Histologie et embryologie	**PLANEL**
Maladies infectieuses	**ARMENGAUD**
Oto-Rhino-Laryngologie	**CLAUX**

UNIV. LEIDEN BIBL.

Pathologie médicale		BOULARD
Physiologie		MONTASTRUC
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY

PROEESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	MM.	FABRE Jean
Bactériologie, parasitologie, virologie	Mme	LARENG
Biochimie médicale		VALDIGUIE P.
Chirugie générale		GEDEON
Chirugie générale		SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire		ESCHAPASSE
Electro-radiologie		PONS
Electro-radiologie		ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
Ophtalmologie		DEODATI
Pédiatrie		DALOUS
Pneumo-phtisiologie		ESPAGNO J.
Médecine générale et thérapeutique		SUC
Pédiatrie		REGNIER
Médecine générale		RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM.	ESTRADE
Médecine générale et thérapeutique		BES
Pathologie expérimentale		GLEIZES
Médecine générale		ARLET Jacq.

AGREGES

Médecine générale	MM.	CALAZEL
Médecine générale		LE TALLEC
Chirurgie générale		FICAT
Chirurgie générale		GAUBERT
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie		GAYRAL
Ophtalmologie		BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM.	SOUQUET
Pathologie chirurgicale		DIEULAFE
Obstétrique		ESPAGNO Guy

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Psychiatrie	M.	LABOUCARIE

Section Pharmacie

Botanique et cryptogamie		
Chimie analytique	MM.	PITET
Chimie analytique, toxicologie et hygiène indust.		BOURBON
Chimie pharmaceutique		BLANC
Microbiologie		BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galémique et matière médicale		STANISLAS
Physiologie, Zoologie et parasitologie pharm.		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	COUTURIER
Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	MM.	BERTRAND
Zoologie		GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme	LASCOMBES
Microbiologie	MM.	MICHEL G.
Pharmacodynamie		CROS Jean
Physiologie		DUMAS J.-C.
Pharmacie galénique		ROUFFIAC R.
Chimie biologique		SOULA Georges
Toxicologie		MALBOSC R.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIV. LEIDEN BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0081

Je dédie ce travail

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. DELAUDE

Professeur agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites de présider notre thèse.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner ici notre reconnaissance et notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur P. MONTASTRUC
Professeur à la Faculté
Docteur ès Sciences

Nous garderons un excellent souvenir de votre enseignement minutieux et précis.

Nous sommes honorés de soumettre ce travail à votre jugement.

Monsieur le Professeur Y. LE TALLEC
Maître de Conférence Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Nous vous exprimons notre reconnaissance et nous vous remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

Monsieur le Docteur R. BOLINELLI
Professeur sans Chaire
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être notre juge.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre gratitude.

Monsieur le Docteur J. ALBARÈDE
Maître de Conférence Agrégé
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter de juger notre travail.

A Monsieur le Docteur G. DUTAU

Interne des Hôpitaux

Pour l'obligeance que vous avez toujours eu à nous aider, veuillez croire à notre reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

INTRODUCTION

L'intérêt thérapeutique de l'A.C.T.H. est connu depuis 1949 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'asthme. Mais devant la fréquence et la gravité de certains accidents constatés chez leurs malades, terrain souvent favorable aux sensibilisations, les Pneumologues ont peu à peu abandonné les traitements par l'A.C.T.H. extractive. Ceux-ci ont été largement détrônés, malgré leur efficacité et leur caractère plus physiologique, par les traitements cortisoniques.

Les inconvénients de ces derniers sont apparus suffisamment importants et l'intérêt d'une A.C.T.H.-thérapie peu ou pas sensibilisante et dénuée d'effets secondaires est apparu évident, même si son administration devait rester parentérale.

Cette nécessité a suscité de remarquables travaux biochimiques dont nous indiquerons plus tard les grandes étapes. Li et coll. montrèrent que les corticotrophines naturelles étaient constituées par une chaîne polypeptidique ouverte formée de 39 amino-acides. Les 24 premiers sont constamment retrouvés dans les A.C.T.H. d'origine animale et constituent le support de l'activité pharmacologique, comme l'ont montré Bell et coll.

En 1961, Hoffman d'une part et Schwyzer et Kappeler d'autre part, ont réalisé la synthèse de cette fraction, ce qui permettait l'élimination des impuretés d'extraction et la suppression des 15 derniers acides aminés des A.C.T.H. extractives, supports antigéniques de la plupart des réactions de sensibilisation.

La fraction obtenue par synthèse et correspondant aux 24 premiers acides aminés constitue le TETRACOSACTIDE ou β 1-24 CORTICOTROPHINE présenté sous forme simple

ou sous forme retard grâce à l'adjonction de phosphate ou d'hydroxyde de zinc.*

Dans ce travail, nous nous proposons d'exposer les résultats de l'A.C.T.H.-thérapie de synthèse utilisée chez 19 malades pneumologiques, pour la plupart asthmatiques, traités dans le Service de Pneumologie de notre Maître le Professeur A. DELAUDE.

* Synacthène CIBA

HISTORIQUE

En 1924, Evans démontre que l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse stimule électivement la sécrétion cortico-surrénale.

En 1924, Smith et Forster montrent que l'hypophysectomie entraîne une atrophie cortico-surrénale mais n'affecte pas la médullo-surrénale.

De 1940 à 1943, l'hormone est extraite de l'hypophyse de mouton ou de porc. Elle est dénommée A.C.T.H. (adréno-cortico-tropic-hormone). Elle est formée d'une chaîne linéaire de 39 acides aminés. C'est une protéine de poids moléculaire élevé, voisin de 4 500.

Elle est utilisée à partir de 1949 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'asthme. Mais elle fut abandonnée rapidement en raison d'accidents allergiques graves qu'on avait attribués aux impuretés d'extraction.

La purification de l'hormone extractive par des procédés divers aboutissait à des produits mieux tolérés : A.C.T.H. A1 et A2 de White et Pierce, β-corticotropine de Bell, et leurs divers fractionnements.

Cependant, malgré l'utilisation de cortrophines purifiées lyophylisées, il subsistait des risques de chocs sévères bien qu'ils fussent plus rares qu'avec l'hormone extractive.

En 1956, séparant par voie enzymatique (pepsine) la molécule d'A.C.T.H. en deux parties, Bell démontre que les effets de l'hormone appartiennent aux 24 premiers acides aminés de la chaîne. Ces acides aminés sont en effet communs aux A.C.T.H. de toutes les espèces : mouton, porc, bovins, et aussi de l'homme.

Enfin, en 1961, Li et ses collaborateurs, Hoffman, Schwy-

zer et Kappeler, réussissent la synthèse de cette chaîne polypeptidique. Le produit ainsi obtenu est dénommé TETRACOSACTIDE. Il est formé par les 24 premiers acides aminés présents dans la molécule d'A.C.T.H. et a un poids moléculaire voisin de 2940.

L'étude de l'effet physiologique du Tétracosactide a révélé une action strictement superposable à celle de l'A.C.T.H. purifiée de Wilson (travaux de Landon et coll., Besser et coll., Nelson et coll.). Il est dépourvu d'effets antigéniques majeurs, ce qui autorise une utilisation sur une large échelle.

Le Tétracosactide fut tout d'abord utilisé dans l'exploration endocrinologique (test au Synacthène). Les travaux actuels visent à situer la place de l'A.C.T.H.-thérapie de synthèse par rapport à celle de la corticothérapie conventionnelle dans les affections rhumatologiques et dans la maladie asthmatique en particulier.

RAPPELS

DONNÉES BIOCHIMIQUES

L'A.C.T.H. naturelle est composée d'une chaîne de 39 acides aminés dont les deux extrémités sont formées de phénylalanine et de sérine. Rappelons que seuls les 24 premiers acides aminés sont nécessaires à l'effet corticotrope de l'hormone.

L'A.C.T.H. est sécrétée au niveau de l'antéhypophyse par des cellules à fines granulations ou cellules ♀ de ROMEIS.

Les effets principaux de l'A.C.T.H. résident dans son action sur la cortico-surrénale, mais elle possède également d'autres effets extra-surrénaux.

— L'action sur la cortico-surrénale consiste à favoriser le stokage des précurseurs du cortisol et à stimuler l'action des enzymes responsables de la synthèse des hormones surrénaliennes : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes. En fait, bien des inconnues subsistent encore en ce qui concerne les mécanismes intimes d'action de l'A.C.T.H.

— L'A.C.T.H. possède également un effet mélanophore, en raison de la parenté structurale qui existe avec les hormones de stimulation mélanocytaire (M.S.H. en particulier).

— Il existe également un effet adipo-kinétique par activation d'une lipase tissulaire, provoquant une mobilisation des graisses de réserve avec augmentation des acides gras libres du plasma.

— L'A.C.T.H. a une action glycogénétique directe induisant une hypoglycémie. Dans certains cas, on a pu observer une hyperglycémie, conséquence de son action anti-insuline.

Enfin, comme toutes les hormones polypeptidiques, l'A.C.T.H. a des propriétés antigéniques et peut induire la formation d'anticorps lorsqu'elle est injectée à l'animal ou à l'homme.

DONNÉES PHYSIOLOGIQUES

La régulation de la sécrétion d'A.C.T.H. est complexe et encore mal connue.

La sécrétion d'A.C.T.H. est mise en jeu et ajustée par trois sortes de facteurs (34). Le rétro-contrôle ou « feed back » est exercé par le taux du cortisol circulant. Lorsque la cortisolémie s'élève, on observe une diminution de la sécrétion du cortisol. Inversement, lorsque la cortisolémie s'abaisse, l'A.C.T.H. émie s'élève par levée du frein physiologique du centre hypothalamique sécrétant le C.R.F.

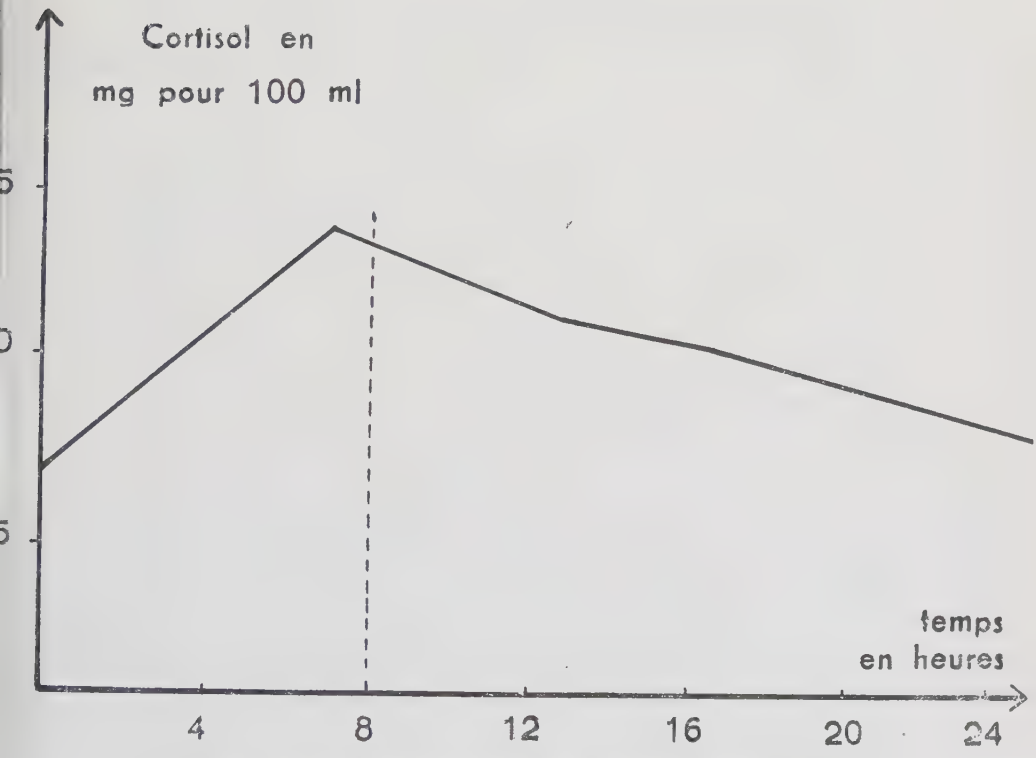
Il existerait également un mécanisme de feed back à circuit court entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse réglé par le taux de l'A.C.T.H. plasmatique dont l'élévation déprimerait la sécrétion du C.R.F.

Enfin, il existe des rapports entre les variations nycthémérales de la cortisolémie et le rythme circadien de la sécrétion d'A.C.T.H. Certains facteurs autres que les variations de la cortisolémie ou l'action du C.R.F. interviendraient dans le maintien du rythme circadien de la production d'A.C.T.H. Enfin, certains stress contribuent à ajuster la sécrétion d'A.C.T.H., tels le froid, l'histamine, le stress hypoglycémique.

Pour juger de l'efficacité biologique de l'hormone de synthèse, LINQUETTE et coll., ont fait appel au dosage du cortisol plasmatique non conjugué (22).

Différentes études basées sur des prélèvements sanguins répétés ont montré l'existence d'un rythme circadien de la sécrétion d'A.C.T.H. dont les variations précèdent de quelques heures celles de la cortisolémie. L'ajustement de ce

rythme à 24 heures s'effectue grâce à des facteurs de synchronisation dont le plus important paraît être l'alternance veille-sommeil.



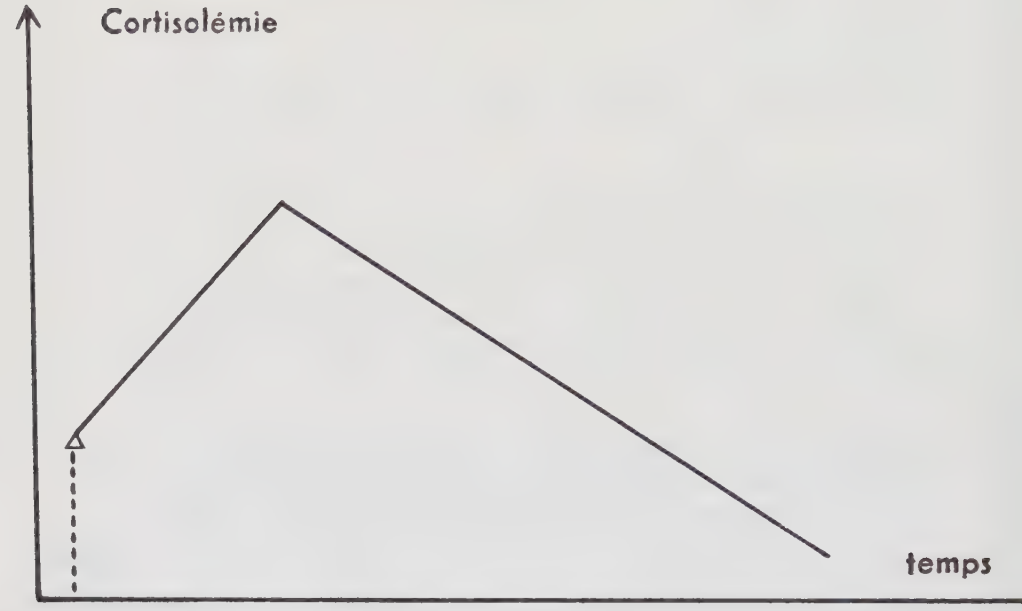
Variations de la cortisolémie en fonction du temps chez le sujet normal

Le taux du cortisol est à son niveau maximum un peu avant 8 heures du matin (15 à 20 gamma), il est minimum en fin de soirée.

L'aspect de cette variation circadienne montre bien qu'une élévation de la cortisolémie à 9 heures, c'est-à-dire au début de la pente descendante de la courbe, ne peut être le fait que d'une variation spontanée.

Linquette et coll. ont étudié l'action du Tétracosactide chez 46 sujets normaux (22).

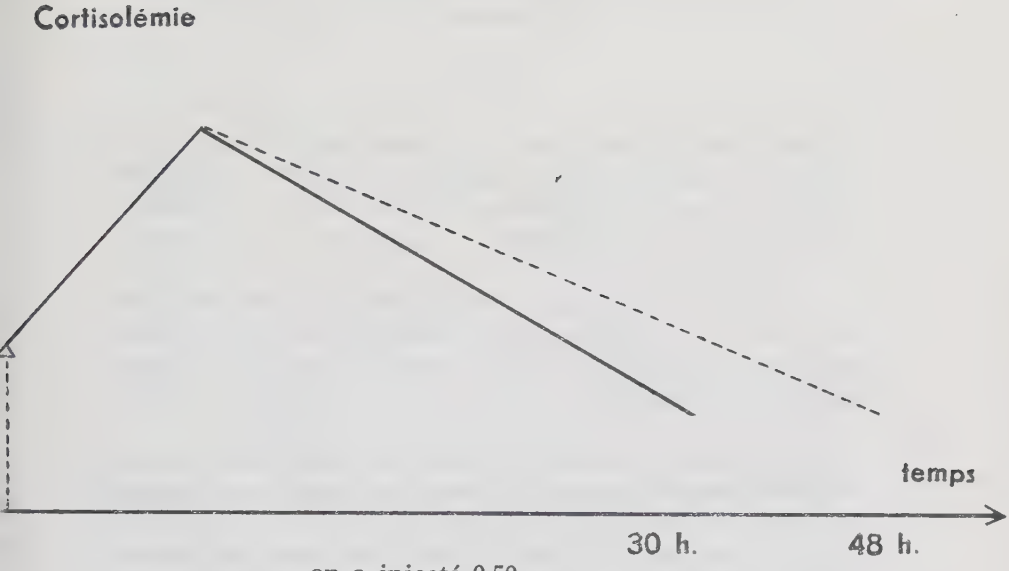
TETRACOSACTIDE SIMPLE :



On injecte 0,25 mg de Tétracosactide simple en I.M. Le maximum de la courbe est obtenu en 30 à 60 mn. Le retour à la normale s'effectue en 3 à 4 heures.

Si on injecte en I.V. 0,1 mg par heure de Tétracosactide simple, le maximum de la cortisolémie est obtenu au bout de 30 mn. Mais la courbe continue à être progressivement ascendante si on continue la perfusion.

TETRACOSACTIDE RETARD :



——— on a injecté 0,50 mg

..... on a injecté 1 mg

Le maximum de la cortisolémie est obtenu en 5 à 7 heures. En augmentant les doses injectées, on n'obtient pas une stimulation maximale plus forte, mais on a un effet plus étalé, avec une élévation plus durable de la cortisolémie, ce qui intéresse donc les possibilités de réserves du cortex surrénal en cortisol.

Chez l'asthmatique, l'allure générale des courbes est la même, mais le plateau maximal est plus faible : en moyenne 25 µg/100 ml selon El Shaboury (33) contre 44 ug/100 ml chez les sujets normaux.

DONNÉES IMMUNO-ALLERGIQUES

Malgré quelques bons résultats, l'A.C.T.H.-thérapie fut progressivement abandonnée en raison des incidents allergiques, quelquefois graves, qu'elle provoquait. L'A.C.T.H. purifiée donnait le même type d'accidents, avec cependant une fréquence moins grande.

On conçoit alors l'intérêt qui s'attache à l'utilisation d'une hormone de synthèse dont l'action physiologique serait équivalente à celle de l'A.C.T.H. extractive et dont l'emploi s'avérerait sans danger.

De nombreux travaux ont essayé de tester l'allergénicite de cette nouvelle molécule. Dans l'appréciation du risque d'allergie au produit, on a confondu les deux formes, simple et retard, car le véhicule retard (complexe inorganique de zinc, largement utilisé dans la pharmacopée) a déjà pu faire la preuve de son inocuité.

En France, CHARPIN et ses collaborateurs (2) ont étudié la fréquence des accidents allergiques et confronté, sur le plan de l'allergie cutanée et du test de SHELLEY, l'A.C.T.H. ordinaire, l'A.C.T.H. purifiée lyophylisée, et le Tétracosactide :

Sur 11 malades allergiques à l'A.C.T.H. ancienne, J. CHARPJN a observé :

9 fois une tolérance excellente.

1 fois un incident allergique certain.

1 fois un incident allergique douteux.

WOLFROMM et HERMAN (35) ont également étudié l'allergie médicamenteuse à l'A.C.T.H. Ils citent les statistiques d'ARNOLDSON qui fait état de 10 réactions allergiques sur

106 malades traités. Leur statistique personnelle comporte 7 réactions allergiques sur un total de 19 malades.

Ces auteurs utilisent alors l'A.C.T.H. synthétique chez 10 malades ayant présenté des réactions allergique à l'A.C.T.H. extractive : ils observent une seule réaction au produit. Ils signalent également, sur un lot de 160 malades, dont 80 asthmatiques, un seul cas d'allergie certaine au Tétracosactide et une autre douteuse.

Uzzan et Israel-Assellain (33) utilisent également le Tétracosapeptide et, sur 600 injections I.M. du produit, ils observent dans un seul cas une éruption cutanée avec petit choc réversible. Ces mêmes auteurs signalent cependant un choc mortel, ceci, il est vrai, chez un malade au terrain déjà très fragilisé, et résistant aux cortisoniques.

Enfin, l'utilisation de techniques immunologiques : méthode de diffusion en gélose, immuno-électrophorèse, absorption par précipitines, n'a pas permis de mettre en évidence les anticorps antitétracosactide responsables du développement de manifestations cliniques allergiques.

Tous ces travaux permettent donc de penser que le raccourcissement de la molécule à 24 acides aminés diminue mais ne supprime pas complètement le risque de réaction allergique. Ce risque paraît cependant exceptionnel. De nombreux auteurs confirment cette meilleure sécurité d'emploi par rapport aux A.C.T.H. extractives, mais la plus grande prudence doit être cependant conseillée dans le maniement de ces nouvelles A.C.T.H. de synthèse.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

M. D... Georges - 63 ans - Dossier n° 470-69

Ce malade, au passé pulmonaire chargé (tuberculose pulmonaire guérie depuis un an), présente un asthme sévère, survenu à l'âge de 45 ans, et ayant nécessité depuis 13 ans une corticothérapie continue par la Triamcinolone.

A la fin du mois de novembre 1969, un épisode grippal suivi d'une surinfection microbienne déclenchait une poussée évolutive de sa maladie asthmatique. En effet, le malade présentait depuis une semaine une attaque d'asthme qui n'avait pas régressé sous traitement habituel. Bien au contraire, il était admis au Bloc d'Urgence Médical dans un pré-état de mal asthmatique. Le traitement qui fut institué devrait associer une corticothérapie I.V. à doses fortes (Soludécadron 5 amp./jour), aux tonicardiaques et aux diurétiques. Ce traitement permettait une amélioration rapide et le malade était transféré dans le service. Il fut alors mis en évidence une composante infectieuse majeure (hyperleucocytose à polynucléaires à la formule-numération sanguine, présence de staphylocoques pathogènes en abondance dans les crachats). Il n'existait aucun signe de retentissement sur les cavités cardiaques droites au point de vue clinique, radiologique, électrique. Par contre, la corticothérapie avait entraîné une importante amyotrophie des membres inférieurs et un discret syndrome cushingoïde.

Il nous a été possible de sevrer totalement ce malade de corticoïdes en utilisant le Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg en injection I.M. tous les deux jours. Ce sevrage, qui n'a pas posé de problème particulier, a pu s'effectuer en 20 jours.

Un essai d'espacement des injections de Tétracosactide à trois jours ne fut pas possible dans l'immédiat.

La tolérance allergologique du médicament fut extrêmement bonne : aucun accident, même mineur, ne fut observé.

Au bout de 2 mois de traitement, il ne fut pas mis en évidence d'effet secondaire majeur. En effet, la T.A. est restée normale à 13,5/7. Il faut noter l'existence d'un syndrome cushingoïde modéré. On observe également une importante mélanodermie. Il n'existe pas d'hyperglycémie.

Nous avons effectué à deux reprises des dosages de la cortisolémie, avant et après Tétracosactide. Le taux de base est tout

à fait satisfaisant à 15 ⌄ et l'augmentation de la cortisolémie après Tétracosactide, respectivement à 49 ⌄ et 39 ⌄ témoignent d'une excellente réactivité surrénalienne.

Nous avons revu plusieurs fois ce malade. Son état respiratoire fonctionnel et objectif est très satisfaisant. Il a été possible d'espacer progressivement les injections de Tétracosactide.

Actuellement, au bout de 9 mois de traitement, M. D... est parfaitement équilibré par une antibiothérapie discontinue à base de cyclines, associée à une injection toutes les trois semaines de Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg. Cette thérapeutique est parfaitement bien supportée. Il n'existe ni prise pondérale anormale, ni hypertension artérielle.

EN CONCLUSION :

Asthme tardif traité depuis 13 ans par la corticothérapie classique.
Le sevrage a été possible en 20 jours.
Depuis 9 mois, on observe une équilibration parfaite par le Tétracosactide dont les injections ont pu être espacées à une toutes les trois semaines.

OBSERVATION N° 2

M. M... Paul - 59 ans - Dossier n° 536-69

Ce malade, âgé de 59 ans, présente depuis l'âge de 37 ans, une bronchite chronique et, depuis 5 ans, un asthme sévère à composante infectieuse prédominante. Il est à noter également la survenue d'une nécrose myocardique il y a 6 ans.

Il fut hospitalisé le 15 décembre 1969 pour un état de mal asthmatique nécessitant le traitement classique habituel (saignée, Betnesol 16 mg/jour, tonicardiaques et diurétiques). La persistance de signes de gravité, l'existence d'une hypoxie avec hypercapnie, légitimaient son transfert dans le Service de Réanimation Respiratoire.

Après 48 heures de réanimation, le malade était à nouveau admis dans le service. L'examen clinique à l'entrée mettait en évidence un tableau d'insuffisance respiratoire subaiguë. On

notait une importante bronchorrée purulente. L'auscultation pulmonaire révélait l'existence d'un important encombrement broncho-alvéolaire. Il existe des signes de retentissement cardiaque droit : cyanose modérée, oedème malléolaire, foie augmenté de volume et douloureux, reflux hépato-jugulaire, hypertrophie auriculaire droite et bloc de branche droit du 2ème degré à l'E.C.G. La gazométrie sanguine objectivait une hypoxie et une hypercapnie modérées. L'examen bactériologique des crachats révélait l'existence d'une importante surinfection : cultures pures et abondantes de pyocyanique sensibles à Gentamycine, Colimycine et aux Tétracyclines.

Le traitement de ce malade devait associer : Gentalline I.M. (75 mg/jour), Terramycine I.V. (500 mg/jour), Soludécadron (12 mg/jour), tandis qu'une oxygénothérapie discontinue et la kinésithérapie respiratoire étaient instituées. L'amélioration fonctionnelle et physique étaient notables au bout de 3 à 4 jours. Il fut alors possible de substituer à la corticothérapie un traitement par le Tétracosactide, d'abord par voie I.V. (1 mg/jour), puis par voie I.M. (1 injection de 0,50 mg de Tétracosactide-Retard tous les deux jours). L'évolution ultérieure se fit progressivement vers la guérison. Le sevrage de la corticothérapie fut possible en 22 jours.

Nous n'avons observé aucun signe d'intolérance.

Ce malade a été revu à plusieurs reprises, en février, puis à la fin du mois de mars 1970. Il a été possible d'espacer les injections de Tétracosactide et de pratiquer une injection tous les 6 jours, puis toutes les semaines à la dose de 0,50 mg.

Cette thérapeutique, qui n'a pas entraîné d'effets secondaires indésirables, mis à part une importante mélanodermie, fut toutefois interrompue en juin 1970, car le malade était tout à fait bien équilibré par un traitement à base de désinfectants bronchiques. A cette date, aucun incident particulier n'est apparu, et il n'a pas été jugé utile de reprendre cette thérapeutique.

EN CONCLUSION :

Bronchite chronique et bronchospasme surajouté chez un homme de 59 ans.

Une importante infection bronchique déclenche une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë jugulée par le traitement classique. Le relais de la corticothérapie est pris par le Tétracosactide qui fut employé à titre de thérapeutique principale pendant 6 mois avec un résultat tout à fait satisfaisant.

OBSERVATION N° 3

M. C... Christian - 16 ans - Dossier n° 455-69

La maladie asthmatique que présente ce malade a débuté dans l'enfance, à l'âge de 5 ans, mais s'est aggravée depuis septembre 1968. Plusieurs facteurs ont déterminé cette aggravation. On observe une composante neuropsychique très importante : en effet, il existe une hémiplégie cérébrale infantile et un certain déficit mental secondaires à une anoxie néo-natale. Plusieurs crises comitiales, survenues durant la première enfance, ont légitimé un traitement barbiturique continu. Ces symptômes neurologiques sont à la base d'une surprotection par le milieu familial. Depuis 2 ans, la recrudescence de l'asthme a conduit à des abus thérapeutiques : corticodépendance et utilisation importante de sympathicomimétiques sous forme de spray nébuliseurs.

Le 27 octobre 1969, l'enfant fut admis dans le Service de Réanimation dans un état de détresse respiratoire sévère, secondaire à un état de mal asthmatique. A l'entrée, le tableau clinique était extrêmement sévère, avec cyanose intense, sueurs profuses, dyspnée et importants signes de gêne respiratoire. Il existait de nombreux sibillants à l'auscultation pulmonaire. Le malade était dans un état de coma. La gazométrie sanguine artérielle était très perturbée avec une acidose (pH = 7,09), une hypoxie (pO2 = 70 mm, Sa O2 = 85 %) e tsurtout une hypercapnie importante (p CO2 = 95 mm Hg). Il n'existait pas de signes de cœur pulmonaire aigu.

Devant cet état alarmant, l'enfant était intubé et ventilé sous respirateur artificiel. Par ailleurs, un traitement associant une corticothérapie I.V. (Solumédrol 60 mg/jour), des sédatifs (Valium I.V.) et des phyllines, était institué.

Au bout de 24 heures, la conscience était normale, l'état respiratoire s'améliorait progressivement. Le malade était détubé le 29 octobre. Le lendemain, la gazométrie sanguine mettait en évidence une hypoxie modérée (PO2 = 60 mm Hg, Sa O2 = 91,5 %). L'enfant quittait le Service de Réanimation Respiratoire avec un traitement à base de Solupred (20 mg/jour).

L'exploration que nous avons pu effectuer chez ce malade n'a pas mis en évidence de facteur étiologique précis, en particulier infectieux ou allergique.

L'exploration fonctionnelle respiratoire a objectivé un syndrome d'insuffisance respiratoire mixte important, avec une

diminution de la C.V. à 3150 ml (normale à 4130 ml), V.R. à 1230 ml, V.R./C.T. = 28 % (normale 24 %), et surtout V.E.M.S. à 1650 ml (normale à 3385 ml). Le coefficient de TIFFENEAU est très abaissé à 55,2 % (normale 82 %). Sous aleudrine, le V.E. M.S. passe de 1650 ml à 2200 ml (+ 33,5 %). Le test à l'acétylcholine est très positif, puisqu'un aérosol de 50 gamma entraîne une chute de V.E.M.S. de 20 %.

L'examen psychologique a mis en évidence une imaturité intellectuelle (âge mental : 11 ans). Le niveau scolaire est très faible (cours élémentaire deuxième année).

Il n'existe pas de trouble du développement staturo-pondéral imputable à une corticothérapie prolongée.

Nous avons donc essayé de sevrer ce malade de toute corticothérapie. Cela fut possible en 10 jours grâce à des injections de Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg, d'abord tous les deux jours, puis progressivement tous les trois jours. Cette thérapeutique fut correctement supportée. On a noté une prise de poids de 5 kg en un mois et demi d'hospitalisation. Il existait un aspect lunaire modéré du visage. La T.A. était normale à 11/7. On n'a pas constaté de mélanodermie, ni de trouble de la régulation glycémique.

Ce malade a été placé dans une maison spécialisée dans le traitement des enfants asthmatiques en altitude.

La thérapeutique par le Tétracosactide-Retard a pu être poursuivie pendant 3 mois sans incident particulier. Passé ce délai, il a été possible de l'interrompre devant l'excellent état respiratoire de ce malade. Depuis lors, il n'a pas été nécessaire de recourir aux sympathicomimétiques ou à la thérapeutique par les corticoïdes.

EN CONCLUSION :

Asthme sévère ayant débuté dans l'enfance et évoluant sur un terrain neuro-psychiatrique aggravant. Un état de mal asthmatique extrêmement sévère sur asthme « drogué » nécessite une assistance respiratoire. Passé le cap aigu, le sevrage de la corticothérapie est possible en 10 jours. Cette thérapeutique n'a donné lieu à aucun incident allergique.

OBSERVATION N° 4

M. O... Etienne - 68 ans - Dossier n° 66-70

Ce malade est porteur d'un asthme depuis l'âge de 35 ans. Les épisodes infectieux bronchiques hivernaux provoquent une recrudescence nette de sa gêne respiratoire.

Au début du mois de février 1970, il présente une virose aiguë qui déclenche une poussée de sa maladie. Il est admis le 7 février dans le Service pour une attaque d'asthme qui durait déjà depuis plusieurs jours.

L'examen à l'entrée met en évidence des râles sibillants diffus chez un malade légèrement dyspnéique. Le reste de l'examen est tout à fait normal. Les examens pneumologique et cardio-vasculaire sont négatifs, tant sur le plan clinique que du point de vue para-clinique. La gazométrie sanguine est normale. L'exploration fonctionnelle respiratoire est normale. L'exploration fonctionnelle respiratoire met en évidence un syndrome mixte important avec : C.V. à 2450 ml (normale 2340 ml), V.E.M.S. à 1000 ml (valeur théorique : 2205 ml), coefficient de TIFFENEAU très abaissé à 41 % (68 %). Sous aleudrine, le V.E.M.S. passe de 1000 à 1300 ml (+ 30 %). Il n'a pas été noté de facteur étiologique évident, en particulier allergique.

La thérapeutique a consisté en l'utilisation du Tétracosactide simple, par voie I.V., à la dose de 1 mg/jour pendant 5 jours. Les médications symptomatiques classiques étaient associées (neutraphylline : 1 ampoule I.V. par jour). Une antibiothérapie à base de Thiophénicol I.M. (2 g/jour) était prescrite pendant 12 jours.

L'évolution fut extrêmement favorable avec normalisation de l'état fonctionnel respiratoire en 48 heures.

Il fut possible de substituer à ce traitement une thérapeutique par le Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg tous les deux jours en injections I.M. Les injections furent secondairement espacées à une tous les trois jours.

L'impression d'amélioration fonctionnelle ressentie par le malade fut très lente. Par contre, nous n'avons pas noté d'amélioration objective, puisqu'une spirographie faite au bout d'une dizaine de jours a objectivé des valeurs comparables au tracé fait à l'entrée. Nous avons effectué, à l'entrée dans le Service, avant toute thérapeutique, à 9 heures du matin, un dosage de la cortisolémie de base. Le taux du cortisol était de 23 gamma.

Au bout de 3 heures, sous Tétracosactide I.V., ce taux était passé à 40 gamma, ce qui indique une excellente réactivité surrénalienne.

En cours de traitement par le Tétracosactide-Retard, il a été pratiqué plusieurs dosages de la cortisolémie. Nous avons observé, avant l'injection de 8 heures du matin, une cortisolémie de base à 16 gamma. Huit heures après, le taux du cortisol est à 5 gamma. Dans l'intervalle entre deux injections de Tétracosactide, les taux de base, évalués à 8 heures du matin, sont respectivement à 15 et 7 gamma.

Le traitement par le Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg tous les trois jours fut maintenu pendant deux mois, au-delà desquels il fut possible de sevrer le malade de toute thérapeutique hormonale.

EN CONCLUSION :

Asthme à composante infectieuse dominante.
Une attaque d'asthme d'intensité moyenne fut parfaitement stoppée par l'A.C.T.H.-thérapie de synthèse.

OBSERVATION N° 5

M. G... Enzo - 52 ans - Dossier n° 409-69

M. G..., qui n'a pas d'antécédents pathologiques particuliers, est un rapatrié d'Afrique du Nord chez lequel se posent d'importants problèmes d'adaptation et d'insertion socio-professionnelle.

Le début apparent de la maladie se situe en février 1969 par un état infectieux fébrile avec toux, douleurs thoraciques et apparition secondaire d'une bronchorrée. Quelques jours plus tard, le malade présente une dyspnée « sifflante » calmée par l'aleudrine que lui a conseillée un ami. Il s'agit donc d'un asthme infectieux bronchique pour lequel est entrepris en août 1969 un bilan allergologique.

Un traitement à base de corticoïdes et d'antibiotiques entraîne une nette amélioration.

Fin août, l'état respiratoire du malade est tout à fait correct.

En septembre 1969, on assiste à une nouvelle reprise de l'asthme. Il s'agit alors de crises dyspnéiques nocturnes très intenses, qui motivent une enquête allergologique. Les résultats de cette enquête ne permettent pas d'incriminr un allergène quelconque dans la genèse de ces crises. Bien plus, le malade sera considéré pendant plusieurs semaines comme un fonctionnel. La persistance des crises oblige à instituer une corticothérapie. Le malade est secondairement hospitalisé.

L'examen clinique en dehors des crises est sensiblement normal. Les radiotomographies pulmonaires ne mettent en évidence aucune image anormale. Il n'existe pas de foyer infectieux O.R.L. La spirographie révèle un syndrome mixte à composante obstructive très importante : C.V. à 2350 ml (3750 ml), V.E.M.S. à 850 ml (2755 ml) et coefficient de TIFFENEAU très bas à 36 % (73,5 %). Sous aleudrine, le V.E.M.S. passe de 850 ml à 1650 ml (+ 94 %).

La recherche d'une étiologie à cet asthme tardif fut négative. L'inventaire allergologique est toujours infructueux. Il existe un contexte psychologique très particulier chez un malade extrêmement anxieux.

Un essai de sevrage progressif des corticoïdes avec substitution d'antihistaminiques et d'anxiolytiques ne fut pas concluant. Aucune amélioration significative ne fut obtenue avec une thérapeutique symptomatique classique, les sympathicomimétiques étant mis à part.

Nous avons essayé de traiter ce malade par le Tétracosactide-Retard à la dose de 1 mg, puis 0,50 mg tous les deux jours. Ce schéma thérapeutique ne devait pas non plus permettre une amélioration notable, si bien qu'il fut nécessaire de recourir à une corticothérapie prolongée.

EN CONCLUSION :

Asthme à début tardif secondaire à des infections bronchiques, sur un terrain psychologique particulier.

Aucun des traitements classiques n'apporte d'amélioration. L'A.C.T.H.-thérapie de synthèse ne donne pas de résultat satisfaisant. Une corticothérapie au long cours est finalement instituée.

OBSERVATION N° 6

Mme T... Thomase - 49 ans - Dossier n° 491-69

Mme T... présente un asthme post-ménopausique de survenue récente. Depuis 3 ans, on assiste à des crises hebdomadaires d'intensité moyenne.

L'épisode actuel a débuté en août 1969, à la suite d'une infection respiratoire. Plusieurs crises d'asthme motivent son admission dans le Service.

L'examen clinique est normal. Le cliché standard et les tomographies ne mettent en évidence aucune anomalie pulmonaire. La spirographie ne révèle qu'un syndrome obstructif mineur : C.V. à 2750 ml (2690 ml), V.E.M.S. à 1750 ml (1925 ml), coefficient de TIFFENEAU à 63,5 % (71,5 %). Sous aleudrine, le V.E.M.S. passe de 1750 ml à 2050 ml (+ 17 %).

L'enquête allergologique a mis en évidence une sensibilité discrète aux moisissures, confirmée par le test de provocation bronchique.

La survenue, en cours d'hospitalisation, d'une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle conduit à utiliser une thérapeutique à base de Tétracosactide simple par voie I.V. à la dose de 1 mg/jour. Ce traitement n'entraîne pas d'amélioration rapide et la corticothérapie classique par voie I.V. est instituée. L'état fonctionnel respiratoire de la malade s'améliore alors rapidement. La corticothérapie fut diminuée progressivement et le relais fut pris par le Tétracosactide-Retard à la dose de 1 mg I.M. tous les deux jours. Le sevrage fut possible en 15 jours.

La malade est sortie quelques jours plus tard avec un traitement à base de Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg tous les 4 jours. La reprise des manifestations dyspnéiques a obligé à reprendre la corticothérapie discontinue.

EN CONCLUSION :

Asthme tardif chez lequel le Tétracosactide dans ses deux formes, simple et retard, n'a donné lieu à aucun bénéfice appréciable par rapport aux médications classiques.

OBSERVATION N° 7

Mme M. Thérèse - 30 ans - Dossier n° 549-69

Cette jeune malade, âgée de 30 ans, présente une maladie asthmatique sévère apparue dans l'enfance à l'âge de 9 ans. Jusqu'à l'âge de 21 ans, l'asthme fut bien toléré car les crises étaient peu fréquentes, au nombre de deux à trois pas an. Depuis sa deuxième grossesse, les crises sont devenues de plus en plus fréquentes et intenses.

En 1969, l'enquête allergologique met en évidence une allergie à la poussière de maison et aux farines. Une désensibilisation spécifique est entreprise, mais elle ne donne pas de résultats satisfaisants. La recrudescence des symptômes fait instituer une corticothérapie continue. Depuis un an, il existe donc une corticodépendance qui se double d'un abus de sympathicomimétiques.

A la suite d'une grippe, en décembre 1969, la malade présente un pré-état de mal asthmatique qui nécessite son admission dans le Service de Réanimation Respiratoire. Le traitement qui est alors institué associe corticoïdes (Soludécadron 20 mg/jour), Inophylline et assistance respiratoire sous appareil de BIRD. On assiste à une amélioration rapide en quatre jours. La malade est alors transférée dans le Service de Pneumologie (Pr. DELAUDE).

Les examens effectués ont permis de confirmer l'existence d'un facteur allergique et infectieux dans la genèse de la maladie. Il a été également mis en évidence un facteur psychique important, avec inhibition psychomotrice (anxiété, repli sur soi, aboulie), jouant un rôle dans l'entretien de la maladie.

Nous avons progressivement sevré cette malade de corticoïdes en utilisant le Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg en I.M. un jour sur deux. Le sevrage fut possible en 17 jours.

Il a été constaté une prise de poids assez importante (4 kg en 15 jours) et l'aggravation du syndrome cushingoïde qu'elle présentait à l'entrée. La tension artérielle est à 15/8. Nous n'avons pas noté de trouble de la régulation glycémique.

Cette malade est restée sous Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg tous les trois jours, mais cette thérapeutique a dû être arrêtée fin mars 1970 devant l'importance du syndrome cushingoïde (prise de poids de 15 kg en 3 mois).

EN CONCLUSION :

Maladie asthmatique sévère aux facteurs étiologiques multiples, le facteur psychique étant actuellement prédominant.
La thérapeutique par le Tétracosactide est mal supportée (importante prise de poids avec syndrome cushingoïde).

OBSERVATION N° 8

M. D... Martin - 53 ans - Dossier n° 490-69

Depuis 6 ans, ce malade, ancien mineur, est pensionné pour silicose. Un état d'insuffisance respiratoire chronique existe depuis cette époque.

Début décembre 1969, un état grippal déclenche une poussée évolutive de son insuffisance respiratoire.

A l'entrée dans le Service, on observe une bronchorrée avec hyperthermie, une polypnée intense et une cyanose. L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles sibillants disséminés. Il existe des signe d'insuffisance ventriculaire droite (hépatomégalie avec reflux hépatojugulaire). Les radiographies révèlent l'existence d'une dilatation des cavités droites et, à l'E.C.G., on note une onde P élargie en D2, D3, V1.

Les gazométries sanguines révèlent l'existence d'une hypoxie avec hypercapnie à 60 mm de Hg. La spirographie objective un syndrome d'insuffisance ventilatoire mixte sévère.

La poussée d'insuffisance respiratoire aiguë était en rapport avec une surinfection bronchique à staphylocoque doré pathogène. Le traitement devait associer une antibiothérapie à large spectre, des tonicardiaques, des bronchodilatateurs et des corticoïdes par voie veineuse (Soludécadron 12 mg/jour). Parallèlement, un traitement par le Tétracosactide-Retard est entrepris à la dose de 0,50 mg tous les deux jours. Il ne devait permettre qu'une diminution très progressive des doses de corticoïdes (Médrol 2 comprimés par jour).

Nous n'avons pas constaté de signe d'intolérance, ni d'incident particulier au cours des deux mois d'hospitalisation.

Le traitement par le Tétracosactide a été espacé à une injec-

tion tous les 10 jours, associé à la corticothérapie (Médrol 1 comprimé 1/2 par jour). L'état fonctionnel du malade est satisfaisant.

EN CONCLUSION :

Utilisation du Tétracosactide-Retard avec un certain bénéfice, en appoint d'une thérapeutique corticoïde chez un insuffisant respiratoire chronique par silicose.

OBSERVATION N° 9

Mlle H... Danièle - 22 ans - Dossier n° 281-69

La maladie asthmatique que présente Mlle H... a débuté à l'âge de 20 ans, à la suite d'infections O.R.L. récidivantes. D'abord peu intense, l'asthme s'est aggravé de façon notable après plusieurs interventions chirurgicales pour correction d'une déviation de la cloison nasale, traitement d'une polypose nasale et trépanoponction des sinus frontaux.

Du 21 juillet au 13 août 1969, une première hospitalisation fut nécessaire dans le Service de Pneumologie. Il avait été confirmé l'existence d'un facteur infectieux à prédominance O.R.L. et d'un terrain de dystonie neuro-végétative. L'enquête allergologique avait été négative. Une thérapeutique à base de cyclines et de désinfectants bronchiques avait été entreprise.

Un syndrome grippal rapidement suivi d'une surinfection bronchique légitimait à nouveau son admission au début du mois de janvier 1970. On note, à l'entrée dans le Service, des signes de pré-état de mal asthmatique avec dyspnée majeure, cyanose et expectoration muco-purulente.

A l'auscultation pulmonaire, on note des râles sibillants généralisés. Il n'existait aucun signe radiologique ou électrique d'insuffisance ventriculaire droite. L'examen O.R.L. confirmait l'existence d'une localisation infectieuse, sous la forme d'une sinusite polypoïde maxillaire bilatérale. Les examens psychologiques permettaient de déceler un état conflictuel familial latent.

Le traitement devait associer une antibiothérapie à large spectre, des bronchodilatateurs et une corticothérapie par voie veineuse (Soludécadron 16 mg par jour).

L'évolution fut rapidement favorable. Nous avons utilisé le

Tétracosactide-Retard à la dose de 1 mg tous les deux jours. Le sevrage fut possible en 15 jours. Les injections ont été espacées au bout d'un mois à une injection à 0,50 mg tous les 3, puis tous les 4 jours.

La malade a été transférée dans une maison spécialisée dans le traitement de la maladie asthmatique. Toute thérapeutique hormonale a pu être rapidement arrêtée.

EN CONCLUSION :

Asthme infectieux à forte composante psychique.
Il est possible d'effectuer un sevrage rapide de la thérapeutique corticoïde.

OBSERVATION N° 10

Mme D... Françoise - 26 ans - Dossier n° 140-69

L'asthme de cette jeune malade est récent puisqu'il a débuté il y a 5 ans, à l'âge de 21 ans, à l'occasion d'un important stress psychologique. Les crises étaient alors paroxystiques et nocturnes. Le caractère récent de la maladie avait fait rechercher la responsabilité d'un allergène, mais l'enquête allergologique avait été négative. A l'âge de 23 ans, les crises avaient disparu spontanément. Mais, depuis avril 1969, on assiste à une reprise des symptômes. En effet, à cette date, la malade est hospitalisée au Bloc d'Urgence Médical pour un état de mal asthmatique. La thérapeutique habituelle avait permis une évolution favorable.

Une nouvelle poussée évolutive, sous la forme d'un pré-état de mal asthmatique, survient donc à la mi-novembre 1969, déclenchée probablement par un épisode infectieux bronchique. On observe, à l'entrée, chez une malade fébrile (38°), une expectoration muco-purulente avec toux et dyspnée importante. L'auscultation révèle l'existence de râles sibillants disséminés. Il n'existait aucun retentissement sur les cavités cardiaques droites.

Le traitement a consisté en l'association d'une antibiothérapie, de bronchodilatateurs et de corticoïdes par voie veineuse (Soludécadron 16 mg par jour). L'évolution fut rapidement favorable. Le sevrage fut possible en 8 jours grâce à l'utilisation de Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg tous les deux jours.

Nous avons observé une bonne tolérance de cette thérapeutique, mis à part une prise pondérale de 3,500 kg en une semaine.

Le traitement par le Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg tous les 8 jours a pu être maintenu pendant 3 mois. Il a été possible d'arrêter, par la suite, toute thérapeutique hormonale.

EN CONCLUSION :

Asthme à forte composante psychologique.

Une poussée aiguë déclenchée par une infection des voies respiratoires est bien jugulée par le traitement classique.

Le Tétracosactide-Retard permet le sevrage. Il est utilisé par la suite pendant 3 mois, en association avec une thérapeutique à visée neuro-psychique. Aucune aggravation de la maladie n'est à noter.

OBSERVATION N° 11

Mme B... Marcelle - 68 ans - Dossier n° 454-69

Cette malade fut hospitalisée le 9 novembre 1969 pour décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique. Depuis 1967, elle présente en effet une bronchite chronique et une dyspnée asthmatiforme. Depuis cette date, deux poussés de décompensation cardio-respiratoire sont survenues.

L'hospitalisation actuelle est motivée par l'existence d'une nouvelle poussée de décompensation secondaire à une infection bronchique. Cet épisode devait être régressif sous thérapeutique sysmptomatique habituelle.

Un traitement par le Tétracosactide-Retard, à la dose de deux ampoules à 0,50 mg un jour sur trois, était institué en relais de la corticothérapie. Mais, au bout de 10 jours, une infection bronchique persistante déclenchait une nouvelle poussée d'insuffisance respiratoire aiguë. Un traitement à base de corticoïdes, d'antibiotiques, de tonicardiaques et de diurétiques par voie parentérale était institué ; le Tétracosactide simple était également associé, à raison de 1,5 mg par jour. Cette thérapeutique permettait une lente amélioration et, au bout de 15 jours, il était possible de prendre le relais par le Tétracosactide-Retard à la dose de 1 mg tous les 2 jours, puis tous les 3 jours. Ce

traitement devait être arrêté au bout d'un mois devant un état fonctionnel pulmonaire assez satisfaisant.

Cet essai permit surtout d'observer l'absence d'incidents secondaires. En particulier, nous n'avons pas noté d'hypertension artérielle, ni de prise de poids anormale. L'équilibre glycémique n'a pas été modifié. Nous n'avons pas observé de signes cliniques ou biologiques pouvant évoquer un déficit surrénalien. Il n'a pas été noté d'incidents de type anaphyllactique.

EN CONCLUSION :

Insuffisance respiratoire chronique par bronchite chronique. L'action du Tétracosactide-Retard n'a pas été suffisante pour empêcher une nouvelle poussée d'insuffisance respiratoire aiguë, surtout due, il est vrai, à une infection bronchique persistante.

L'effet du Tétracosactide simple, puis retard, a été long à se manifester. Nous n'avons pas pu réaliser de contrôle spirographique avant et après traitement, étant donné l'état clinique de la malade.

OBSERVATION N° 12

M. C... Henri - 31 ans - Dossier n° 334-67

L'asthme que présente ce malade a débuté à l'âge de 21 ans. Il s'écoule ensuite un intervalle libre de 7 ans pendant lequel le malade n'a pas eu de crise. Mais, à partir de juillet 1967, de nouvelles crises surviennent, très rapprochées. En décembre 1967, une hospitalisation dans le Service avait été nécessaire. L'enquête étiologique avait été négative. Cependant, la fréquence des crises avait nécessité une thérapeutique corticoïde. Déjà, à cette époque, la maladie asthmatique apparaissait corticodépendante chez un malade abusant des sympathicomimétiques. Depuis lors, des crises relativement fréquentes, au moins mensuelles, déterminent la prise quasi-continue de corticoïdes.

L'épisode actuel, survenu en décembre 1969 à la suite d'une infection bronchique, a nécessité une nouvelle hospitalisation. L'exploration fonctionnelle respiratoire met en évidence un syndrome obstructif pur (V.E.M.S. à 2550 ml et TIFFENEAU à

58 % ; V.E.M.S. passant de 2550 ml à 3100 ml sous aleudrine, soit + 21 %). L'enquête alergologique est négative. Il faut retenir un terrain de dystonie neurovégétative et des épisodes récidivants d'infection bronchique.

Il fut possible d'effectuer un sevrage progressif chez ce malade grâce à l'utilisation, d'abord de Tétracosactide simple, puis de Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg tous les 3 jours. Ce traitement est maintenu jusqu'au début du mois de mars 1970 ; mais, le 4, une nouvelle poussée d'infection bronchique décompose à nouveau sa maladie. La corticothérapie conventionnelle (20 mg Soludécadron I.V.) permettait de juguler rapidement l'attaque d'asthme qu'il présentait. La corticothérapie était arrêtée au bout d'une quinzaine de jours, tandis que l'on continuait la thérapeutique par le Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg tous les 2 jours.

Le malade quittait le Service avec un traitement associant une antibiothérapie discontinue, des tranquillisants et le Tétracosactide que l'on devait espacer à une injection tous les 3 jours.

Le malade a été revu 2 mois plus tard dans le Service. Sa maladie asthmatique n'est pas contrôlée par le Tétracosactide-Retard. On a dû instituer une corticothérapie discontinue associée au Tétracosactide.

EN CONCLUSION :

Asthme sévère à composante infectieuse et psychique majeures. L'affection n'est pas totalement contrôlée par le Tétracosactide-Retard.

OBSERVATION N° 13

Mme D. Marie-France - 24 ans - Dossier n° 438-69

Le facteur infectieux représente l'élément étiologique essentiel dans le déclenchement et l'entretien de l'asthme que présente cette malade. Le début de l'affection se situe en 1966, mais l'aggravation est nette depuis deux ans, contemporaine d'une infection O.R.L. tenace et de nombreux problèmes familiaux. Tout cela conduit à l'usage et à l'abus de corticoïdes et de sympathicomimétiques.

A la suite d'un épisode infectieux bronchitique, la malade est hospitalisée d'urgence pour une attaque d'asthme sévère le 27 octobre 1969. On note, à l'entrée, une importante dyspnée avec des râles sibillants diffus. Il n'existe aucun signe de retentissement cardiaque droit. Le traitement associe la corticothérapie (Soludécadron 12 mg par jour I.V.), une antibiothérapie, des bronchodilatateurs et le Tétracosactide simple à la dose de 2 mg par jour en I.V.

L'état fonctionnel et respiratoire s'améliore très rapidement et la corticothérapie peut être stoppée en 8 jours. Le relais est pris par le Tétracosactide-Retard à la dose de 1 mg tous les 2 jours, que l'on peut rapidement espacer à 1 mg tous les 4 jours.

L'évolution fut très favorable. Nous n'avons noté aucun effet secondaire majeur. Cependant, la prise de poids fut de 5 kg en un mois, avec une petite tendance cushingoïde. La tension artérielle qui était à 12/7 en début de traitement était à 13/7 à la fin de celui-ci. Nous avons surtout noté une positivité intense des tests cutanés aux pollens de graminées et une sensibilité moins forte aux poussières. Il est à noter que les tests cutanés furent pratiqués sous traitement par le Tétracosactide-Retard, alors que le sevrage des corticoïdes était effectif depuis une dizaine de jours.

EN CONCLUSION :

Les résultats de l'association corticothérapie-A.C.T.H.-thérapie de synthèse furent excellents dans cette observation. Le sevrage des corticoïdes fut possible très rapidement alors que la malade était sous corticothérapie depuis deux ans.

Les tests cutanés allergologiques se sont révélés très positifs sous A.C.T.H.-thérapie.

OBSERVATION N° 14

M. B... Raymond - 35 ans - Dossier n° 46-70

Le début de la maladie remonte à l'année 1966 et semble avoir été déclenchée par deux interventions O.R.L. pour ablation de polypes nasaux. Depuis cette date, il existe une tendance dyspnéique lors d'infections bronchiques saisonnières.

En 1967, un grave syndrome dépressif de nature réaction-

nelle constitue un facteur étiologique supplémentaire. Depuis cette date, la fréquence des crises augmente notablement. En novembre 1969, une infection bronchique déclenche une nouvelle poussée, obligeant à l'emploi de corticoïdes. Malgré cela, le malade présente pendant 2 mois des crises dyspnéiques subintrantes.

A l'entrée dans le Service, la symptomatologie est celle d'une attaque d'asthme de moyenne intensité. Il n'existe ni signe d'insuffisance respiratoire, ni retentissement cardiaque droit. La tension artérielle est de 13/9, le poids de 76 kg.

Le traitement d'attaque associe Tétracosactide simple en perfusions veineuses (1 mg, puis 1,5 mg par jour pendant 6 jours), antibiothérapie par voie intra-veineuse, et anxiolytiques. L'évolution est très favorable. Au début de 3 à 4 jours, le relais est pris par le Tétracosactide-Retard à la dose d'une ampoule à 0,50 mg tous les 2 jours, puis tous les 3 jours.

L'évolution fut très favorable sur le plan fonctionnel et objectif. Nous n'avons pas noté de signes d'intolérance particuliers.

Les tests cutanés pratiqués ont été positifs à la poussière de maison, à l'orge et à la laine, alors que le malade était en traitement par le Tétracosactide-Retard .

A sa sortie du Service, ce malade recevait une injection de Tétracosactide-Retard tous les 3 jours. Il partait pour un séjour de longue durée en Afrique du Nord et nous n'avons pas eu depuis de ses nouvelles.
EN CONCLUSION :

Asthme récent, mais aux composantes étiologiques multiples.

Le Tétracosactide utilisé seul, en traitement d'attaque, a donné de bons résultats, malgré l'arrêt de la corticothérapie. Il a cependant été besoin de recourir à des doses fortes. Les contrôles de la cortisolémie de base, dosée à 8 heures du matin, avant l'injection de Tétracosactide, ont révélé des taux tout à fait satisfaisants (18 gamma). Le retour à la normale s'effectue également au bout de 24 heures (12 gamma).

Dans cette observation il a été noté une positivité des tests cutanés sous Tétracosactide.

OBSERVATION N° 15

M. G... Joseph - 54 ans - Dossier n° 422-69

L'hospitalisation de ce malade a été motivée par la survenue d'un état de mal asthmatique. La première crise date de 1942. Par la suite, on note une accalmie, et, en 1950, une nouvelle poussée de la maladie asthmatique déclenchée par des épisodes infectieux bronchiques. Depuis 2 ans, la fréquence des crises a notablement augmenté (1 à 2 crises par mois). A noter également chez ce malade une imprégnation éthylique et tabagique importantes.

En septembre 1970, un nouvel épisode infectieux bronchique déclenchait une attaque d'asthme. Plusieurs crises journalières se succédaient depuis une dizaine de jours quand survint l'aggravation. A l'entrée, on note des signes de pré-état de mal asthmatique. Il n'existe aucun signe d'insuffisance ventriculaire droit. Le cliché pulmonaire mettait en évidence un thorax de type emphysémateux.

Parmi les examens complémentaires effectués chez ce malade, nous avons noté des signes indiquant une composante infectieuse et psychique prépondérante : opacité du sinus maxillaire droit, hyperleucocytose à polynucléaires, contexte psychologique particulier.

Le traitement a consisté, au début, en l'association de Soludécadron à la dose de 16 mg par jour en I.V., tandis qu'une antibiothérapie était poursuivie. L'amélioration a été très lente à se dessiner, en une dizaine de jours, et le relais fut pris par le Tétracosactide-Retard à la dose de 1 mg tous les 2 jours, puis tous les 3 jours. Au bout d'un mois, l'état du malade était satisfaisant. Nous n'avons observé aucun signe d'intolérance et aucun incident particulier chez ce malade. Nous avons noté cependant un gain pondéral appréciable, de 4 kg, à l'exclusion de tout autre signe d'hypercorticisme.

Le malade a pu sortir du Service pour une maison spécialisée dans le traitement de l'asthme bronchique. Le Tétracosactide-Retard a pu être espacé à une injection de 0,50 mg tous les 5 jours sans que l'on assiste à une recrudescence importante de sa dyspnée.

EN CONCLUSION :

Malade atteint d'un asthme à composante infectieuse dominante.

Le relais de la corticothérapie conventionnelle est pris par le Tétracosactide-Retard dont l'efficacité est notable car, depuis, il n'a pas été utile de reprendre la corticothérapie (injections faites tous les 10 jours).

OBSERVATION N° 16

Mme R... Colette - 33 ans - Dossier n° 69-68

Le début de la maladie asthmatique que présente cette malade remonte à l'enfance. Très rapidement, on devait aboutir à une corticodépendance plus ou moins complète. Depuis 2 ans, il n'a pas été possible de réduire la corticothérapie à moins de 3 comprimés de Médrol par jour. Plusieurs hospitalisations ont permis de mettre en évidence des composantes étiologiques infectieuse et surtout psychique.

En juin 1969, la malade présente déjà un état de mal gravissime, qui ne cède pas à une corticothérapie par voie parentérale, et nécessite son admission dans le Service de Réanimation Respiratoire.

A la fin du mois d'octobre 1969, elle présente à nouveau un état de mal asthmatique déclenché par une infection respiratoire grippale. L'examen à l'entrée met en évidence une importante dyspnée avec cyanose des extrêmités. A l'auscultation, les sibillances sont diffuses. Il existe des signes discrets de retentissement cardiaque droit.

Le traitement associe la corticothérapie (Soludécadron I.V. 24 mg par jour) et le Tétracosactide simple (2 mg par jour I.V.). On obtient une amélioration indiscutable sur le plan subjectif, mais l'amélioration objective est très modérée. Par contre, une fois réglés et traités les problèmes psychologiques, on assiste à une amélioration rapide des symptômes. L'usage de Tétracosactide-Retard, à la dose de 1 mg puis de 0,50 mg tous les 2 jours, permet un sevrage rapide de la corticothérapie en 8 jours.

Depuis novembre 1969, cette malade est sous Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg tous les 4 à 5 jours. Elle n'a pas eu la moindre crise dyspnéique et avoue éprouver un « calme respiratoire » inhabituel chez elle.

Nous avons noté une prise de poids d'une dizaine de kilogrammes associée à un syndrome cushingoïde discret. Aucun

autre incident secondaire n'a été observé. Etant donnée l'excellente tolérance du syndrome cushingoïde et la gravité antérieure de l'affection, nous avons continué le Tétracosactide à la dose de 0,50 mg toutes les semaines, en essayant d'espacer les injections à une tous les 10 ou 15 jours.

Nous avons effectué un dosage du cortisol de base qui est à 4 gamma/100 ml à l'entrée, avant tout traitement. Ce taux passe à 16 gamma trois heures après l'installation de la perfusion de Tétracosactide, ce qui est l'indice d'une bonne réactivité surrénalienne.

EN CONCLUSION :

Asthme sévère et corticodépendant ayant débuté dans l'enfance.

Les résultats du Tétracosactide ont été bons dans cette observation. Il faut tenir compte cependant du psychisme très particulier de la malade. Le résultat peut être mis, dans une certaine mesure, sur le compte du « caractère nouveau » de la médication.

OBSERVATION N° 17

M. B... Jean - 50 ans - Dossier n° 33-70

Un état de mal asthmatique gravissime nécessite l'admission de ce malade au Bloc d'Urgence Médical, le 11 janvier 1970. Il existe une détresse respiratoire aiguë grave.

Brutalement survient un arrêt cardio-respiratoire qui nécessite plusieurs minutes de massage cardiaque et une réanimation respiratoire intensive. Secondairement, l'évolution est favorable sous intubation trachéale et assistance respiratoire. On note pendant quelques heures un broncho-spasme intense. Finalement, les corticoïdes à fortes doses et l'Isuprel permettent une évolution favorable. Le sevrage des corticoïdes fut rapidement possible, en 3 à 4 jours, grâce à l'utilisation de Tétracosactide-Retard, d'abord à la dose de 0,50 mg tous les jours pendant 6 jours, puis tous les 2 jours par la suite.

L'asthme que présente ce malade est sévère. On note de nombreuses infections bronchiques dans l'enfance, un ulcère gastrique et un diabète connu depuis 1959 et traité par l'insuline.

Pendant trois semaines, l'état fonctionnel respiratoire fut satisfaisant, uniquement sous Tétracosactide-Retard mais, à la suite de stress psychiques et après une infection bronchique, on observe une nouvelle attaque d'asthme qui nécessite la corticothérapie conventionnelle. L'évolution est encore une fois favorable et le sevrage est effectué à nouveau grâce au Tétracosactide-Retard, sans incident particulier.

Nous avons observé une décompensation du diabète sous thérapeutique par le Tétracosactide-Retard au bout de 3 semaines à 1 mois. Un nouvel équilibre a été obtenu grâce à une augmentation des doses d'insuline. On n'a observé aucun phénomène douloureux gastrique chez ce malade ulcéreux. Aucun autre incident n'a été noté.

EN CONCLUSION :

Il s'agit d'un asthme très sévère chez un malade fragile.
Les sevrages ont été tout à fait simples grâce à l'utilisation de Tétracosactide-Retard. Cependant, l'efficacité du produit utilisé seul n'a pas été satisfaisante puisqu'on n'a pu éviter la survenue d'une nouvelle attaque d'asthme.

OBSERVATION N° 18

M. M... Marcel - 67 ans - Dossier n° 367-69

Il s'agit d'un malade souffrant d'une insuffisance respiratoire chronique secondaire à une maladie asthmatique ayant débuté à l'âge de 14 ans.

Il fut hospitalisé une première fois du 15 septembre au 20 octobre 1969, pour bilan de son asthme. A l'entrée dans le Service, on notait un état général moyen.

Sur le plan fonctionnel, on observe une dyspnée permanente prédominant sur le temps expiratoire, une toux et une expectoration modérées, des râles sibillants dans les deux champs pulmonaires. Il n'existe pas de signes d'insuffisance ventriculaire droite. A l'exploration fonctionnelle respiratoire, on note un syndrome mixte à composant obstructive majeure :

$\frac{\text{V.E.M.S.}}{\text{C.V.}} = 27{,}5\ \%$; sous aleudrine, on obtient un gain de

40 % du V.E.M.S. Les tests cutanés pratiqués montrent une positive précoce à la poussière et à la candidine. A la radiotomographie, on note une image suspecte para-hilaire. Un traitement antibacillaire était donc entrepris à ce moment-là. Pour son insuffisance respiratoire, le traitement institué associait Méprophylline, Théralène et Médrol (1 comprimé par jour).

Une réhospitalisation est nécessaire du 20 février au 6 mai 1970, motivée par des crises d'asthme subintrantes ayant entraîné progressivement un état de dyspnée permanente. A l'entrée, le malade présentait le même aspect que lors de l'hospitalisation précédente.

Sur le plan thérapeutique, ce malade fut mis en traitement par corticoïdes (Soludécadron 20 mg par jour) et Tétracosactide simple (1,25 mg par jour en I.V.). Le sevrage de la corticothérapie fut possible en trois semaines et le relais fut pris par le Tétracosactide-Retard à la dose de 0,50 mg tous les deux jours.

Les contrôles de la cortisolémie objectivaient des résultats discordants, mais, vers la mi-mars, la réponse surrénalienne pouvait être considérée comme satisfaisante.

Malheureusement, vers la mi-avril, alors que Monsieur M... s'apprêtait à sortir du Service, une nouvelle infection virale provoquait une poussée de son asthme. Nous avons alors repris les corticoïdes et arrêté la thérapeutique par le Tétracosactide dont l'effet clinique nous avait paru discutable.

EN CONCLUSION :

Maladie asthmatique avec insuffisance respiratoire chronique. La thérapeutique par le Tétracosactide n'a pas donné les résultats souhaités, et l'on a dû maintenir chez ce malade une corticothérapie à dose minime utile.

OBSERVATION N° 19

M. B... Ignace - 55 ans - Dossier n° 119-54

Il s'agit d'un malade qui présente depuis une dizaine d'années une silico-tuberculose grave avec insuffisance respiratoire chronique. Malgré une chimiothérapie anti-tuberculeuse, associant

plusieurs antibiotiques (Rifadine, Kanamycine, I.N.H., Streptomycine, Ethambutol), on assistait à une évolution inexorable de la maladie. En effet, la Rifadine avait dû être arrêtée en raison d'inconvénients d'ordre digestifs, et les bacilloscopies restaient positives, révélant la présence de bacilles tuberculeux résistants aux autres antibiotiques. On institue alors une association Ethambutol, Trevintix, I.N.H.

En février 1970, à la suite d'une infection respiratoire non spécifique, on assistait à une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë. Cette poussée fut régressive une première fois sous traitement symptomatique habituel.

L'existence d'un fond dyspnéique avec crises paroxystiques avait fait indiquer un traitement par le Tétracosactide. Lors d'une poussée de dyspnée aiguë, on procédait à la mise en place d'une perfusion contenant 0,50 mg de Tétracosactide simple. Celle-ci était bien supportée. Deux jours plus tard, une nouvelle perfusion devait être arrêtée rapidement devant la survenue d'accidents de type immuno-allergique (angoisse, tachycardie, sensation d'oppression laryngée, prurit du visage).

Il a été réalisé un test de transformation lymphoblastique au Tétracosactide qui a donné lieu à une réaction positive.

Un mois plus tard, le malade devait décéder dans un tableau de collapsus.

EN CONCLUSION :

Insuffisance respiratoire chronique par silico-tuberculose.
Le Tétracosactide simple a donné lieu à des incidents immuno-allergiques, confirmés par la positivité du test de transformation lymphoblastique.

TABLEAUX RECAPITULATIFS SCHEMATIQUES DES OBSERVATIONS

Nous pouvons résumer ces 19 observations en trois tableaux, d'après la forme de Tétracosactide utilisée, simple ou retard, associé ou non à la corticothérapie.

Obs n°	Nom - Prénom	Age	FACTEURS ETIOLOGIQUES			INSUF. Resp.	Résultats
			Allergiques	Infectieux	Psychiques		
2	M. M. Paul	59	±	+++	±	+	**Bon**
4	M. O. Etienne	68	±	+++	±	+	**Bon**
6	M^me^ T. Thomase	49	+	±	++	O	**Echec**
14	M. B. Raymond	35	+	+++	+++	O	**Bon**
19	M. B. Ignace	55	—	+++	—	+++	**Echec**

TABLEAU I — Malades traités par le **Tétracosactide Simple** utilisé seul dans un premier temps.

Obs n°	Nom - Prénom	Age	FACTEURS ETIOLOGIQUES			INSUF. Resp.	Résultats
			Allergiques	Infectieux	Psychiques		
1	M. D. Georges	63	—	+++	—	O	très bons
3	M. C. Christian	16	—	—	+++	++	bon
5	M. G. Enzo	52	—	++	+++	++	échec
7	Mme M. Thérèse	30	+++	++	+++	O	échec
8	Mme D. Martin	53	—	++	—	++	bon
9	Mme H. Danièle	22	—	++	+++	O	bon
10	Mme D. Françoise	26	—	+	+++	O	bon
12	M. C. Henri	31	—	++	++	++	bon
17	M. B. Jean	50	—	++	++	++	bon

TABLEAU II – Malades traités par le **Tétracosactide-Retard.**

Obs n°	Nom - Prénom	Age	FACTEURS ETIOLOGIQUES			INSUF. Resp.	Résultats
			Allergiques	Infectieux	Psychiques		
11	Mme B. Marcelle	68	−	+++	−	++	Bon
13	Mme B. M.-France	24	+	+++	++	O	Bon
15	Mme G. Joseph	54	±	+++	+++	O	Echec
16	Mme R. Colette	33	±	+	+++	O	Bon
18	Mme M. Marcel	67	±	++	±	++	Echec

TABLEAU III — Malades traités par le

Tétracosactide associé à la corticothérapie

RÉSULTATS PRATIQUES

Le nombre réduit de malades traités ne nous permet certainement pas de proposer des conclusions définitives. Cependant, la confrontation de nos résultats avec ceux publiés par les autres auteurs peut être instructive.

L'A.C.T.H.-thérapie de synthèse a été en effet utilisé sur une large échelle depuis environ deux ans par CHARPIN et coll. (10), WOLFROMM et coll. (35), ISRAEL et coll. (33), essentiellement dans l'asthme. LINQUETTE et coll. (22), font également état de quelques observations, mais ces auteurs ont surtout étudié l'aspect endocrinologique de la thérapeutique par le Tétracosactide.

Les résultats observés par ces différents auteurs ont été variables, généralement bons, mais le recul manquait pour savoir l'efficacité exacte et les inconvénients éventuels de cette thérapeutique. A la lumière de nos observations et en confrontant ces résultats avec les données de la littérature, nous envisagerons successivement :

— les accidents immuno-allergiques ;

— les effets secondaires ;

— les effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

1° LES ACCIDENTS IMMUNO-ALLERGIQUES.

Différents auteurs, parmi lesquels WOLFROMM et HERMAN (35), UZZAN et ISRAEL-ASSELAIN (33), ont utilisé largement la β 1-24 corticotrophine sans observer de manifestations allergiques majeures.

Tous ces auteurs concluent que la plupart des malades peuvent recevoir de la β 1-24 corticotrophine sans dommage même s'ils sont sensibles à l'A.C.T.H. extractive.

Rappelons que, chez les malades traités par le Tétracosactide, les études immunologiques n'ont pas permis de découvrir, pour l'instant, la présence d'anticorps antitétra-

cosactide responsables de phénomènes allergiques ou d'un épuisement de l'effet thérapeutique, comme cela était fréquent avec l'A.C.T.H. extractive.

Ces accidents de sensibilisation sont toutefois beaucoup moins fréquemment observés qu'avec l'A.C.T.H. extractive et restent jusqu'à présent à peu près constamment bénins Ils sont précédés de manifestations cutanées ou générales au cours des injections antérieures ; la constatation de ces phénomènes doit conduire à l'interruption du traitement ; on a rapporté en effet tout récemment un accident mortel, alors que la thérapeutique avait été poursuivie malgré ces signes prémonitoires.

Coste et coll. (13) ont noté que ces réactions allergiques étaient précoces. Chez 11 malades, ils ne les ont observées qu'entre le 1er et le 10ème jour du traitement.

D'après Charpin et coll. (10), il apparaît que, le cap de la 12ème injection passé sans incident, il a peu de risques de les voir survenir.

Dans notre série, il n'a été observé qu'un seul accident immuno-allergique (observation n° 19). Il s'agissait d'un malaise général avec angoisse, tachycardie, sensation d'oppression respiratoire et prurit du visage. Ces manifestations firent immédiatement suspendre la perfusion contenant la tétracosactide simple. Il s'agissait de la seconde perfusion placée deux jours après une perfusion précédente qui s'était déroulée sans incident. La nature immuno-allergique de l'accident présenté par notre malade fut confirmée par la positivité du test de transformation lymphoblastique au Tétracosactide.

Notons enfin la possibilité d'obtenir des tests cutanés positifs alors que les sujets sont en traitement par le Tétracosactide-Retard. Nous avons pu nous-mêmes le vérifier chez deux de nos malades (observations numéros 13 et 14), alors que le sevrage des corticoïdes était effectif depuis une dizaine de jours. Ces faits demandent à être confirmés par d'autres observations. Ils ne sont pas sans intérêt pratique car l'on sait que la lecture des tests cutanés est entachée d'erreurs par défaut sous corticothérapie.

2° LES EFFETS SECONDAIRES.

(Tableaux IV et V)

Le Tétracosactide simple, rapidement métabolisé par l'organisme, a été bien toléré dans la majorité des cas et n'a pas donné d'effets secondaires.

Nous avons étudié la fréquence des effets secondaires chez 13 de nos malades traités par le Tétracosactide-Retard :

— MANIFESTATIONS CUSHINGOIDES :

Un seul patient (observation n° 3) a présenté un aspect lunaire modéré du visage, sous dose de 0,50 mg tous les trois jours.

Quatre patients (observations n°s 1, 7, 13 et 16) ont présenté des manifestations cushingoïdes thérapeutiques. A noter l'aggravation d'un syndrome cushingoïde déjà net sous corticothérapie et pour lequel nous avons été obligés d'interrompre la thérapeutique par le Tétracosactide-Retard. Toutefois, ces manifestations ont été régressives dès l'arrêt du traitement. Cela rejoint l'opinion de Bricaire pour lequel les syndromes cushingoïdes observés avec le Tétracosactide sont moins importants et moins graves qu'avec la corticothérapie conventionnelle.

— MELANODERMIE :

Nous avons noté son développement chez 2 malades (observations n° 1 et 2), mais elle n'a jamais été jugée assez importante pour légitimer l'arrêt du traitement. Cette mélanodermie prédomine aux parties découvertes, n'intéresse pas les muqueuses et n'est accompagnée d'aucun signe clinique ni biologique d'insuffisance surrénale.

Wolfromm et Herman (35) observent cette mélanodermie chez 6 de leurs 80 malades et pensent qu'elle se développe le plus souvent après un traitement prolongé.

Coste et Massias (14) n'ont jamais été contraints de stop-

per leur traitements devant l'apparition d'une mélanodermie. Ils notent qu'elle est toujours majorée par le soleil, surtout s'il existe un facteur racial. Elle régresse totalement en deux mois environ, ou plus précocement, après arrêt du traitement.

TYPE DE L'ACCIDENT	Nombre de malades	%
Syndrome cushingoïde	4	30,7
H. T. A.	2	15,4
Melanodermie	2	15,4
Prise pondérale	5	38,5
Faciès lunaire	1	7,5
Décompensation de diabète	1	7,5
Manifestations digestives	0	0

TABLEAU IV — Accidents et incidents dûs à l'utilisation du **Tétracosactide Retard** (sur un total de 13 malades traités).

TYPE DE L'ACCIDENT	A.C.T.H	DELTA-CORTISONE	TETRACOSACTIDE RETARD 0,50mg.	1 mg.
Accidents Allergiques	22,5	0	0	0
Faciès lunaire	13,4	40	40	64
Prise de poids	22,5	66,5	46	60
Majoration de la T.A.	17	43	15,5	34
Troubles de la glyco-régulation	1,3	7	4,5	20
Accidents digestifs	17,5	35	2,5	18
Accidents nerveux	14,5	29	3	14
Troubles génitaux	1,3	9	4	12
Accidents osseux	19	3,7	0	0
Pigmentation	5,4	13	48	48

TABLEAU V — ACCIDENTS DES HORMONOTHERAPIES HYPOPHYSAIRE ET CORTICO-SURRÉNALE RESULTATS EN °/₀ D'APRES F. COSTE et COLL.

— MANIFESTATIONS DE RETENTION HYDRO-SODEE :

Elles ont été notées chez 6 patients (observations N^{os} 3, 7, 10, 13, 15 et 16) dont 3 (observations n^{os} 13, 15 et 16) recevaient une corticothérapie associée, sous dose de Tétracosactide de 0,50 mg par jour tous les 2 jours. Nous avons observé deux fois une élévation de la tension artérielle (observations n^{os} 7 et 13) et cinq fois une prise excessive de poids (observations n^{os} 3, 7, 10, 15 et 16).

— MANIFESTATIONS DIGESTIVES :

Un de nos malades était porteur d'un ulcère gastrique (observation n° 17). La thérapeutique par le Tétracosactide-Retard n'a pas donné lieu à une reprise évolutive de son affection.

— MODIFICATIONS DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE :
Nous n'avons observé aucune modification de l'équilibre glycémique, sauf en ce qui concerne l'observation n° 3. Il s'agissait d'un diabétique connu, bien équilibré par l'insuline. Son diabète devait se décomposer sous Tétracosactide, obligeant à une augmentation des doses d'insuline.

En définitive, les effets secondaires décrits ont été relativement bien supportés et nous n'avons dû interrompre l'A.C.T.H.-thérapie de synthèse que dans un seul cas.

L'utilisation du Tétracosactide sous toutes ses formes doit être faite sous régime désodé. Le poids, la diurèse, la pression artérielle, l'équilibre ionique, la glycémie et la glycosurie doivent être surveillés régulièrement.

D'après Coste et Massias (14), l'importance de la dose quotidienne influe largement sur la tolérance du médicament administré en cures prolongées. Il semble bien établi que les accidents sont moins fréquents avec une dose journalière de 0,50 mg qu'avec 1 mg de Tétracosactide.

De même, il apparaît que la corticothérapie au long cours est plus génératrice d'accidents qu'un traitement prolongé

par la β 1-24 corticotrophine à la dose de 0,50 mg par jour.

D'après CHARPIN (12), la posologie optimale serait de 1 mg toutes les 48 heures. Mais devant nos incertitudes, il ne lui paraît pas souhaitable de prolonger ce traitement substitutif des corticoïdes sur une longue période.

Dans notre expérience personnelle, nous avons en général utilisé des doses de Tétracosactide-Retard de 0,50 mg tous les 2 à 3 jours ; dans deux cas nous avons pu espacer ces injections à 15 jours et 3 semaines ; dans un seul cas nous avons eu recours à une dose de 1 mg tous les 4 jours, en association avec la corticothérapie.

3° LES EFFETS SUR L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN.

Le dernier problème est de savoir si l'A.C.T.H.-thérapie exogène ne risque pas de freiner l'activité des centres hypothalamiques. Cette action, théoriquement possible, est diversement appréciée. Pour FORSHAM (35), le risque d'inactivation de l'axe-hypothalamo-hypophyso-surrénalien serait important. En fait, COSTE et coll. (14), SAVAGE et coll. (22), pensent que cet effet freinateur est moins important que celui qui est provoqué par la corticothérapie. SAVAGE a étudié les différents étages de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, au cours de traitements prolongés par l'A.C.T.H. extractive, par les tests dynamiques au Synacthène, à la Lysine-Vasopressine et au stress hypoglycémique. Il pense que l'A.C.T.H.-thérapie, même prolongée et utilisée à fortes doses, ne paraît pas capable d'inactiver l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ceci serait dû à la baisse de la cortisolémie pendant un certain nombre d'heures au cours de la journée ; l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien n'est donc plus déprimé par une forte quantité d'A.C.T.H. exogène ou par une cortisolémie constamment élevée. Les formations hypothalamo-hypophysaires sont stimulées lors de la baisse du cortisol et une certaine quantité d'A.C.T.H. endogène est sécrétée. Ces opinions sont confirmées par NELSON et coll. (13) et par un travail récent de CARTER et JAMES (2).

En fait, les études de Besser et coll. (13), de Luton et Laudat (6), montrent que le problème est un peu différent dans le traitement par les nouvelles A.C.T.H. de synthèse. Il semblerait que le traitement avec 0,50 mg ou 1 mg de Tétracosactide exerce un effet hypercortisolémiant beaucoup plus étalé que les doses quotidiennes d'A.C.T.H. retard habituellement utilisées. Il convient donc d'espacer les injections de Tétracosactide-Retard d'au moins 48 heures pour une posologie de 1 mg ou de n'employer que des posologies de 0,50 mg. Cette dernière attitude aurait le mérite de réduire le risque d'effets secondaires au niveau périphérique et de permettre une relance automatique des formations hypothalamo-hypophysaires.

INDICATIONS

L'existence d'A.C.T.H. de synthèse actives et peu allergisantes constitue donc un progrès thérapeutique certain. En fait, les études physiologiques, l'existence d'accidents secondaires relativement fréquents, l'obligation d'une administration parentérale, semblent indiquer que, sauf circonstances particulières, le Tétracosactide ne détrônera pas la corticothérapie. C'est donc davantage dans le sens d'une association des deux thérapeutiques qu'il faut concevoir les indications pneumologiques de la β 1-24 corticotrophine.

Le médicament est utilisable sous deux formes, l'une d'action rapide, l'autre d'action retard.

— Le Tétracosactide d'action rapide est présenté en ampoules dosées à 0,25 mg de principe actif. Elles sont utilisables par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse. La voie veineuse semble préférable, en perfusions continues pendant 8 jours, le Tétracosactide étant introduit dans un flacon de 500 ml de sérum glucosé isotonique.

— Le Tétracosactide d'action retardée est présenté en ampoules dosées à 0,50 et à 1 mg injectables par voie intramusculaire seulement. L'effet retard est obtenu par adjonction d'hydroxyde et de chlorure de zinc.

Les indications du Tétracosactide en Pneumologie sont dominées par l'asthme et les maladies allergiques. Cependant, le médicament a été utilisé ces dernières années dans de nombreuses autres affections broncho-pulmonaires.

I) AFFECTIONS RESPIRATOIRES EN DEHORS DES MALADIES ALLERGIQUES.

Il s'agit en général d'affections dans lesquelles l'A.C.T.H.-thérapie ou la corticothérapie ne constituent qu'un élément accessoire, temporaire et facultatif de la thérapeutique.

C'est le cas de certaines bronchopneumopathies chroniques, des cancers bronchopulmonaires, des pneumopathies aiguës graves, de certaines pleurésies et de la tuberculose

pulmonaire. Dans ces indications, la corticothérapie était préférée à l'A.C.T.H.-thérapie classique. Il est logique de penser qu'il en restera ainsi.

Une indication particulière est réalisée par la sarcoïdose de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN où il y aurait intérêt à utiliser le Tétracosactide au début et à la fin du traitement corticoïde selon J. BRUN (24).

II) ASTHME ET MALADIES ALLERGIQUES.

Ces affections représentent les indications essentielles de l'A.C.T.H.-thérapie de synthèse. Il est cependant capital de souligner que, comme l'A.C.T.H. extractive ou la cortisone, le Tétracosactide n'a pas sa place dans le traitement de la crise d'asthme.

L'utilisation de cette médication peut par contre être envisagée dans l'attaque d'asthme ou l'état de mal asthmatique et chez les malades soumis à la corticothérapie au long cours.

1° *Attaque d'asthme ou état de mal asthmatique.*

L'indication la plus logique est réalisée chez les malades qui n'étaient pas soumis à une corticothérapie préalable. Cette éventualité est cependant assez rare, la plupart des malades atteints d'attaques d'asthme, de pré-état de mal ou d'état de mal étant quasi-constamment traités par les corticoïdes lorsqu'ils sont hospitalisés. Dans ce cas, il n'est pas logique de substituer le Tétracosactide à la corticothérapie. Au contraire, il faut renforcer la corticothérapie et associer le Tétracosactide. Cela permettrait une relative diminution des doses totales de corticoïdes et autoriserait une réduction de la durée pendant laquelle ces médications doivent être prescrites.

La posologie utile est fonction de chaque cas particulier. L'efficacité se situe entre 2 et 4 ampoules de Tétracosactide simple dosé à 0,25 mg. Il peut être nécessaire d'augmenter la posologie à 5 ou même 6 ampoules par jour en cas d'insuffisance respiratoire associée.

2° *Asthme soumis à la corticothérapie au long cours.*

La place du Tétracosactide est certainement moins modeste dans ce groupe de malades. Deux indications sont constituées par le sevrage et l'appoint à la corticothérapie continue.

— Le sevrage est parfois nécessaire ou souhaitable si la corticothérapie a provoqué de graves effets secondaires ou si elle a été prescrite sans être véritablement indispensable. La relance surrénalienne par un produit pratiquement dépourvu d'effets allergisants peut alors permettre son abandon.

La posologie idéale paraît être de une ampoule à 0,50 mg de Tétracosactide-Retard, injectée le matin à 8 heures, un jour sur deux, en tentant d'espacer très progressivement les injections.

En fait, l'idéal serait de pouvoir abandonner aussi le Tétracosactide, ce qui est rarement possible. Alors, comme le souligne J. Charpin (9), le caractère astreignant d'une thérapeutique nécessitant des injections intra-musculaires répétées, l'importance des effets secondaires et l'incertitude où l'on est de la réaction hypothalamo-hypophysaire ne font pas conseiller un tel traitement pendant une longue période.

— Par contre, le Tétracosactide peut rendre de très intéressants services comme médication d'appoint de la corticothérapie au long cours. Utilisé de cette façon, le Tétracosactide permettrait de diminuer la dose totale de corticoïdes, quelques fois de passer à une corticothérapie alternative (un jour sur deux) et en tous cas de relancer périodiquement la surrénale (5).

Le rythme des injections est variable. Une injection intramusculaire de une ampoule à 0,50 mg est utile toutes les semaines ou tous les quinze jours en moyenne.

3° *Autres maladies allergiques.*

Wolfromm et coll. (35) ont pu utiliser le Tétracosactide

simple et retard dans les rhinites allergiques et certaines allergies cutanées avec succès. Les pollinoses sévères, réagissant mal aux antihistaminiques, pourraient légitimer le recours à cette médication avant d'entreprendre l'hyposensibilisation spécifique comme le soulignait récemment G. HALPERN (10). En fait, il ne semble pas que dans cette indication le Tétracosactide offre plus d'avantages que la corticothérapie.

— Chez l'enfant, où les inconvénients de la corticothérapie sont encore plus importants que chez l'adulte, notamment sur le plan statural, certains ont envisagé de remplacer les traitements cortisoniques, lorsqu'ils sont indispensables, par la β 1-24 corticotrophine.

L'incertitude de l'action à long terme sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ne peut, en l'état actuel de nos connaissances, faire recommander cette attitude de façon formelle.

Il est cependant certain que le Tétracosactide-Retard peut être utile pour réaliser un sevrage ou pour passer à la corticothérapie alternative B. MEYER (8).

En définitive, la faiblesse du pouvoir allergénique et la bonne efficacité de la β 1-24 corticotrophine ont reposé le problème de l'A.C.T.H.-thérapie que la plupart des pneumologues avaient plus ou moins abandonnée. La place de l'A.C.T.H.-thérapie est cependant difficile à situer étant donné le peu de recul dont on dispose. L'intérêt le plus évident paraît en fait résider dans une utilisation conjointe des deux thérapeutiques.

CONCLUSION

La faiblesse du pouvoir antigénique du Tétracosactide, alors que son action est au moins égale à celle de l'A.C.T.H., permet son utilisation chez les allergiques, fréquemment rencontrés en Pneumologie.

L'asthme soumis à la corticothérapie constitue son indication majeure ; il permet, en général, de diminuer la durée des traitements cortisoniques, de réduire la posologie de ces médications, d'augmenter le nombre des malades qui peuvent être soumis à une corticothérapie alternative, de réaliser des sevrages dans des délais particulièrement courts.

Les autres indications pneumologiques seront précisées lorsqu'on aura un recul plus grand.

Dans les traitements au long cours, il est important de réduire les doses de Tétracosactide autant que faire se peut car les effets secondaires sont beaucoup plus fréquents avec la posologie de 1 mg par jour qu'avec celle de 0,50 mg.

L'emploi du Tétracosactide sera certainement élargi quand nous aurons un moyen rapide et simple pour évaluer la cortisolémie circulante.

L'intérêt du Tétracosactide déborde d'ailleurs le domaine pneumologique puisque ce médicament est utilisé dans d'autres affections telles les manifestations cutanées allergiques, certains rhumatismes chroniques et certaines affections neurologiques.

VU : le Président de Thèse,
Professeur A. DELAUDE.

VU et Permis d'Imprimer
Toulouse le 5 février 1971.
Le Président du Conseil
de l'Université Paul-Sabatier,
Signé : L. LARENG.

PLAN D'ETUDE

I. — INTRODUCTION.

II. — HISTORIQUE.

III. — RAPPELS.
Données biochimiques.
Données physiologiques.
Données immuno-allergiques.

IV. — OBSERVATIONS.
TABLEAUX RECAPITULATIFS SCHEMATIQUES DES OBSERVATIONS.

V. — RESULTATS PRATIQUES.
Accidents immuno-allergiques.
Effets secondaires.
Effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

VI. — INDICATIONS.
Affections respiratoires en dehors des maladies allergiques.
Asthme et maladies allergiques.

VII. — CONCLUSION.

Nous remercions le Laboratoire CIBA de l'aide qu'il nous a fourni pour mener à bien la réalisation de cette thèse.

BIBLIOGRAPHIE

1 — BOUDOURESQUES J., KHALIL R., GOSSET A., VIGOUROUX R.A. : A.C.T.H.-thérapie et sclérose en plaques. Colloque thérapeutique. Marseille, mai 1969. Hôpital de la Conception.

2 — BOYER J., COCLACCIONI J.L. : A.C.T.H.-thérapie, compagnon, rival ou successeur de la cortico-thérapie. Colloque thérapeutique. Marseille, mai 1969. Hôpital de la Conception.

3 — BOYER J., DZIENISZEWSKI J., GIRODENCO-CLEMENT M. : Note sur la chronique de la réponse sécrétoire cortico-surrénale à l'injection I.V. instantanée de la Bêta 1-24 Corticotrophine. Colloque thérapeutique. Marseille, mai 1969. Hôpital de la Conception.

4 — BRICAIRE H. : Conclusions sur l'exploration de l'axe hypophyso-surrénalien.

5 — BRICAIRE H., LEPRAT J. : Exploration biologique pratique de la fonction cortico-surrénale. *La Revue du Praticien.* 21 mai 1969. Tome XIX, n° 15.

6 — BRICAIRE H., LEPRAT J., LUTON J.P. : Etat actuel des explorations dynamiques de la cortico-surrénale (fonction aldostérone exceptée). *La Presse Médicale,* 1968 (76), 45 - 2157-2160.

7 — CACHIN M., NEUMAN M. : Positions respectives de la corticothérapie orale et par l'A.C.T.H. de syntèse en gastro-entérologie. Colloque thérapeutique. Mai 1969, Marseille, Hôpital de la Conception.

9 — CHARPIN J. : Compte rendu de Congrès : Académie européenne d'allergie. Réunion de Bruxelles des 6, 7 et 8 octobre 1966.

10 — CHARPIN J., AUBERT J. : A.C.T.H.-thérapie et allergie respiratoire. Colloque thérapeutique, mai 1969, Marseille, Hôpital de la Conception.

11 — CHARPIN J., AUBERT J., BOUTIN C., OHRESSER Ph. : Apports récents concernant l'allergie à l'A.C.T.H. *Rev. Franç. Allerg.,* 1965, 5, 153.

12 — CHARPIN J., ZAFIRAPOULO A., AUBERT J., OHRESSER Ph., BOUTIN Ch. : Données actuelles concernant l'allergie à l'A.C.T.H.. *Presse médicale,* 1964, 72, 3025-3038.

13 — COSTE P. : Historique de l'A.C.T.H.-thérapie. Colloque thérapeutique, mai 1969, Marseille, Hôpital de la Conception.

14 — COSTE F., CAYLA J., JONCHERES Y. : La place de l'A.C.T.H. dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Sem. Hôp. Paris,* 12 février 1960, 36ème A, n° 7.

15 — COSTE F., MASSIAS P. : Révision actuelle des effets de l'A.C.T.H.-thérapie. *Sem. Hôp. Paris,* 1970, n° 9, 587-615.

16 — DAVID-CHAUSSE J., BARUCQ P. : Etude de la cortisolémie et de la réponse surrénalienne au Synacthène chez 48 patients soumis à une corticothérapie au long cours. Colloque thérapeutique, mai 1969, Marseille, Hôpital de la Conception.

17 — DEGUILLAUME R. : Pharmacologie clinique des dérivés A.C.T.H. synthétiques. *Thérapie* 1968, XXIII, 479-489.

18 — FROUCHTMAN R. : Premiers résultats cliniques obtenus avec une nouvelle cortico-stimuline de synthèse d'action retard. *Praxis* 57, n° 23, 845-848 (1968).

19 — GINI R. (Buenos Aires, Argentine) : A.C.T.H. sintético y afecciones bronchopulmonares, *Dia Med.* (Arg.) 41, 7, 163 (1969).

20 — LAXENAIRE M.C., LECLERE J., DELCOURT L., SADOUL P. : Fonction cortico-surrénalienne au cours des insuffisances respiratoires chroniques. *Annales Médicales de Nancy,* 1969, 8, 461-467.

21 — LINQUETTE M., MAY J.P. : Utilisation de la Bête 1-24 - corticotrophine dans l'exploration de l'axe hypophyso-surrénalien, expérience personnelles - Colloque thérapeutique, mai 1969, Marseille, Hôpital de la Conception.

22 — LINQUETTE M., BELBENOIT C., HUBSCHMAN B., FOURLINNIE J.C., RACADOT A. : Utilisation d'une corticostimuline de synthèse (Bêta 1-24 corticotrophine) dans le traitement de l'état de mal asthmatique. Justifications endocriniennes. *Lille Médical,* 1969, 14, 2, 132-135.

23 — LUTON J.P., LAUDAT Ph., BRICAIRE H. : L'emploi de la Bêta 1-24 corticotrophine retard dans l'exploration fonctionnelle du cortex surrénal. *Annales d'endocrinologie* (Paris), T. 30, n° 3, mai-juin 1969.

24 — MASSIAS P. : A.C.T.H.-thérapie en rhumatologie. Colloque thérapeutique, mai 1969, Marseille, Hôpital de la Conception.

25 — MIROUZE J., SATINGHER A., JAFFIOL C. : Sevrages cortisoniques difficiles de traitements hormonaux au très long cours. *Annales d'endocrinologie,* 24, n° 4, 1963.

27 — PAILLAS J.E., PELLET W., MANELLI J.C., RAKOTOBE A. — A.C.T.H.-thérapie en neuro-chirurgie. Colloque thérapeutique, mai 1969, Marseille, Hôpital de la Conception.

28 — ROMAN (Ancien Chef de clinique à la Faculté de Paris) : Essai thérapeutique d'une préparation injectable retard de tétracosactide dans le traitement de l'asthme.

29 — SADOUL P. : Conceptions actuelles sur l'emphysème pulmonaire. *Vie Médicale,* 49, 5 juin 1968.

30 — SOULAYROL R., ROGER J., ROMAGNAN G., GASTAUT H., PINSARD N., BERNARD R. : Essai du Synacthène dans les encéphalopathies épileptiques diffuses de l'enfant. Colloque thérapeutique, mai 1969, Marseille, Hôpital de la Conception.

31 — THIEBLOT L., PERROT C. : Méthodes de dosage biologique et clinique de l'A.C.T.H.. Colloque thérapeutique, mai 1969, Marseille, Hôpital de la Conception.

32 — TOURNIAIRE J., REVOL A., COUCHAT M.C. : Intérêt de la mesure du taux de sécrétion du cortisol dans l'étude de l'effet corticotrope au Synacthène. Colloque thérapeutique, mai 1969, Marseille, Hôpital de la Conception.

33 — UZZAN D., ISRAEL-ASSELAIN R. : Place d'un tétracosactide retard (cortico-stimuline de synthèse), dans le traitement des bronchopathies obstructives.

34 — VAGUE Ph., OLIVIER Ch. : Physologie de la sécrétion d'A.C.T.H., *Presse Médicale,* 25 mars 1970, 78, n° 15.

35 — WOLFROMM R., HERMAN D. : La Bêta 1-24 corticotrophine ou tétracosactide dans l'asthme et les maladies allergiques.